

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1932

THÈSE

POUR

N°
80

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME UNIVERSITAIRE)

Soutenue devant la Faculté de Médecine de Paris en 1932

PAR

J. Józef LONDON

Né à Varsovie, le 4 Août 1903

**Les Accidents de la Vaccination Jennérienne
chez les leucémiques et les sub-leucémiques**

Président de Thèse : M. le Professeur J. TANON

LES PRESSES MODERNES

45, Rue de Maubeuge, 45

PARIS

1932

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1932

THÈSE

N° —

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME UNIVERSITAIRE)

Soutenue devant la Faculté de Médecine de Paris en 1932

PAR

J. Józef LONDON

Né à Varsovie, le 4 Août 1903

**Les Accidents de la Vaccination Jennérienne
chez les leucémiques et les sub-leucémiques**

Président de Thèse : M. le Professeur J. TANON

LES PRESSES MODERNES

45, Rue de Maubeuge, 45

PARIS

1932



A MON PÈRE ET A MA MÈRE

*En témoignage de ma profonde tendresse
filiale et de ma très grande reconnais-
sance pour tout ce qu'ils ont fait pour
moi.*

A MES SŒURS

A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS

A MES MAÎTRES DANS LES HOPITAUX

M. le Professeur DELBET.

— GILBERT (*In memoriam*).

— RATHERY,

M. le Docteur BAUMGARTNER.

M. le Professeur LEREBoullet.

M. le Docteur Louis RAMOND.

— PISSAVY (*In memoriam*).

— CROUZON.

M. le Professeur GUILLAIN.

— Agrégé METZGER.

— TEISSIER.

— GOUGEROT.

— CLAUDE.

— LEGUEU.

— SÉBILEAU.

— TERRIEN.

A M. le Professeur TANON

Professeur d'hygiène à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin chef des Services d'hygiène de la Préfecture de Police
Conseiller technique sanitaire du Ministère de la Santé publique

*Qui nous a fait l'honneur de vouloir
bien accepter la présidence de
notre thèse.*

A MON MAITRE

M. le Professeur Agrégé CATHALA

Médecin de l'Hôpital Laënnec

*Hommage de respectueuse gratitude
pour son enseignement et ses bien-
veillants conseils.*

A M. le Docteur GEORGES GARNIER

Chef de Clinique à la Faculté de Médecine de Paris

*Qui m'a inspiré le sujet de cette thèse
et qui a bien voulu me guider dans
cette étude.*

*Témoignage de ma profonde recon-
naissance.*

LE DOYEN : M. BALTHAZARD.

I. — PROFESSEURS

Anatomie	MM. ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale	GRÉGOIRE.
Physiologie	BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	LENORMANT.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAYASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	CARNOT.
	BEZANÇON.
	ACHARD.
	Marcel LABBE.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
	DELBET.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la tuberculose	Léon BERNARD.
Professeurs sans chaire	MAUCLAIRE.
	MULON.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.	MM.
ALAJOUANINE. Neurologie et Psychiâtrie.	LABBÉ (Henri). Chimie biologique.
AUBERTIN. . . . Pathologie médicale.	LAROCHE (Guy) Pathologie médicale.
BÉNARD (Henri). Pathologie médicale.	LEVEUF. . . . Pathologie chirurgicale.
BROCQ. . . . Pathologie chirurgicale.	LÉVY-VALENSI. Neuro-psychiâtrie.
BRULÉ. . . . Pathologie médicale.	LIAN. . . . Pathologie médicale.
BUSQUET. . . . Pharmacologie.	MILLOT. . . . Histologie.
CADENAT. . . . Pathologie chirurgicale.	MONDOR. . . . Pathologie chirurgicale.
CATHALA. . . . Pathologie médicale.	MOREAU. . . . Pathologie médicale.
CHABROL. . . . Pathologie médicale.	MOULONGUET. Pathologie chirurgicale.
CHAILLEY-BERT. . . Physiologie.	MOURE. . . . Pathologie chirurgicale.
CHEVALLIER. Pathologie médicale.	OBERLING. . . Anatomie pathologique.
DOGNON. . . . Physique.	OLIVIER. . . . Anatomie.
DONZELOT. . . Pathologie médicale.	PIÉDELIÈVRE. Médecine légale.
ÉCALLE. . . . Obstétrique.	PORTES. . . . Obstétrique.
FEY. Urologie.	QUÉNU. . . . Pathologie chirurgicale.
GASTINEL. . . Bactériologie.	RICHET. . . . Physiologie.
GATELLIER. . Pathologie chirurgicale.	SANNIÉ. . . . Chimie biologique.
DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie chirurgicale.	SÉZARY. . . . Dermatologie et syphili- graphie.
GIROUD. . . . Histologie.	VALLERY-RADOT (Pasteur). Pathologie médicale.
HARVIER. . . . Pathologie médicale.	VAUDESCAL. . Obstétrique.
HAZARD. . . . Pharmacologie.	VELTER. . . . Ophthalmologie.
HOVELACQUE. Anatomie.	VERNE. . . . Histologie.
HUGUENIN. . . Anatomie pathologique.	VIGNES. . . . Obstétrique.
HUTINEL. . . . Pathologie médicale.	
JOANNON. . . . Hygiène.	

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.	MM.
GUÉNIOT. . . . Obstétrique.	NEVEU-LEMAIRE. . . Parasitologie.
LEQUEUX. . . . Obstétrique.	RETTERER. . . . Histologie.
LEROUX. . . . Anatomie pathologique.	ZIMMERN. . . . Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ABRAMI	Clinique médicale.	MATHIEU	Clinique chirurgicale.
CHIRAY	Clinique médicale.	MOCQUOT	Clinique chirurgicale.
DEBRE	Clinique médicale.	PROUST	Clinique chirurgicale.
DUVOIR	Clinique médicale.	SCHWARTZ	Clinique chirurgicale.
BASSET	Clinique chirurgicale.	LE LORIER	Clinique chirurgicale.
CHEVASSU	Clinique chirurgicale.	LÉVY-SOLAL	Clinique obstétricale.
HEITZ-BOYER	Clinique chirurgicale.	METZGER	Clinique obstétricale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, professeur sans chaire	Chargé du Cours de chirurgie orthopé- dique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY	Stomatologie.
CHAILLEY-BERT, agrégé . .	Éducation physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

INTRODUCTION

Nous allons envisager dans ce travail une complication exceptionnelle de la vaccination antivariolique : l'évolution grave, souvent mortelle, que subissent les leucémies ou les lymphadénies sub-leucémiques à la suite d'une vaccination jennérienne.

La rareté des observations publiées, l'absence de travail d'ensemble sur la question, nous a incité à prendre pour thèse ce sujet.

Notre maître, M. Teissier, a bien voulu nous autoriser à publier l'observation détaillée, qu'il avait communiquée en collaboration avec M. Garnier au Congrès de Liège (1930). Nous n'aurions pu mener à bien ce travail sans l'aide et les conseils de M. Garnier, à qui nous adressons ici nos remerciements les plus chaleureux.

GÉNÉRALITÉS

La généralisation de la vaccination jennérienne a montré son innocuité habituelle. Cependant depuis que Jenner, en 1798, publia son mémoire sur la vaccination antivariolique, plusieurs ligue antivaccinales se sont créées : elles ont procédé à de nombreuses enquêtes et toujours recherché avec soin les complications qu'était susceptible d'entraîner la vaccination jennérienne. Dans la pratique, on a pu observer un certain nombre d'accidents consécutifs à la vaccination, mais leur rareté extrême, eu égard au nombre considérable de vaccinations pratiquées, explique qu'ils n'aient en rien entravé le développement de cette méthode prophylactique, qui reste la plus efficace et la meilleure des vaccinothérapies.

Nous allons passer brièvement en revue ces complications et accidents de la vaccination, dont la plupart sont bénins, pour aboutir à la complication qui fait le sujet de notre travail.

Avant d'aborder l'énumération des complications, remarquons qu'elles sont exceptionnelles et sont rarement des contre-indications formelles, et nous ne rejeterons jamais, sauf certains cas spéciaux, une méthode de vaccination habituellement inoffensive et qui a abondamment donné ses preuves d'efficacité. Depuis longtemps,

on connaissait les complications maintenant classiques de la vaccination jennérienne.

Les unes, dont la pathogénie est complexe, tiennent à une généralisation des éléments de la vaccine. Les autres sont le fait d'une infection secondaire, dont la vaccine est le point de départ. Parmi toutes les complications qu'on a signalées et reprochées à la vaccination, il en est :

- de relativement *fréquentes*, localisées, bénignes ;
- d'autres relativement *rare*s plus sérieuses.

Les plus fréquentes sont les réactions et les *complications locales*.

Parmi les plus banales, citons : la lymphangite, une adénopathie parfois très marquée des ganglions correspondants. Ce sont des accidents bénins dans l'immense majorité des cas.

Comme réactions locales plus inquiétantes, énumérons encore : les pustules énormes qu'on observe parfois, le gros œdème du membre vacciné, la réaction locale escarrotique susceptible d'entraîner la formation d'une escarre parfois profonde. Plus rarement survient un impétigo ou un érysipèle.

Toutes ces manifestations sont le plus souvent déterminées par des germes d'infection secondaire.

Bien plus rares, sont les manifestations générales parfois plus sérieuses.

Vaccine généralisée. — Cette généralisation donne à l'affection l'aspect d'une maladie infectieuse sévère avec une réaction générale intense : notons en tout cas la rareté de cette complication. Plus fréquente est la vaccine généralisée secondaire aux inoculations de grat-

tage. Les eczémas, les impétigos sont tout particulièrement aptes à s'infecter ainsi. De même les infections oculaires qu'on a pu observer.

A côté de ces manifestations classiques, des faits récents de complications nerveuses sont venus s'ajouter à la liste des accidents observés au cours de la vaccination jennérienne. Le 21 juillet, MM. Van Bouwdik, Bastiaanse et Perburgh ont relaté à l'Académie de Médecine 34 cas d'encéphalite observés en Hollande à la suite de vaccination. L'incubation fut de 9 à 15 jours, les réactions cutanées du vaccin en général normales. Cette encéphalite très aiguë, se caractérisait par : des vomissements, une température atteignant rapidement 40°, une somnolence prononcée, parfois des convulsions avec signe de Babinski uni ou bilatéral.

Les auteurs signalent des paralysies dans un cas mortel. La ponction lombaire décelait un liquide normal, ou exceptionnellement une légère lymphocytose. 14 cas sur les 34 guérirent sans séquelles.

Il y aurait donc eu 41 % de cas mortels.

Cette affection a été bien décrite dans la thèse de Baron (Paris 1929). L'auteur expliquait cette complication par l'exaltation probable, par biotropisme, de la virulence d'un autre germe encore indéterminé, qui n'est pas celui de l'encéphalite épidémique.

Mais à côté de ces complications locales ou même générales, il en est une, à vrai dire exceptionnelle, mais qui demande à être mieux connue, étant donné son caractère de gravité : c'est l'évolution tout à fait particulière, toujours grave, parfois mortelle, que subissent les leucémies ou les lymphadénies sub-leucémiques à la suite de la vaccination antivariolique.

Elles sont rares et peu connues, puisque nous n'avons pu en réunir que 4 cas dans la littérature française et que nos recherches de bibliographie ne nous ont pas permis d'en découvrir dans la littérature étrangère de ces 20 dernières années. Les premiers cas relatés l'ont été par MM. Félix Ramond, Jacquelin et Borrien, qui signalaient, en janvier 1922, à la Société Médicale des hôpitaux de Paris, 3 accidents (dont 2 mortels) survenus chez les leucémiques après vaccination jennérienne.

Une autre observation particulièrement démonstrative a été rapportée au Congrès de médecine de langue française (Liège 1930) par notre Maître Teissier et M. Georges Garnier. Les nombreux examens de sang pratiqués au cours de l'évolution, d'ailleurs mortelle, de cette complication, permettent de saisir sur le vif la transformation que subit dans ce cas la maladie à la suite de vaccination jennérienne. Nous rapportons, en outre, un autre cas ayant beaucoup d'analogie avec les précédents, quoique d'une nature différente, enregistré par MM. Sergent, Turpin, Durand en 1928. C'est l'histoire d'une généralisation cutanée d'un sarcome lymphoblastique, après vaccination jennérienne.

Encore ici, la vaccination antivariolique fut cause d'une issue fatale par suite de l'évolution qu'elle fit subir à la lymphosarcomatose jusqu'ici latente.

Nous voyons donc que les leucémies et les états sub-leucémiques constituent une contre-indication rare mais formelle de la vaccination antivariolique, étant donné les accidents graves qui peuvent survenir dans ces cas.

La gravité de ces complications les oppose à la bénignité habituelle des accidents classiquement signalés au cours de la vaccination jennérienne.

ÉTUDE CLINIQUE

De l'étude des observations publiées, on peut déduire la symptomatologie de ces accidents si particuliers.

Dans tous les cas, il s'agissait d'un sujet atteint depuis plus ou moins longtemps, soit d'une leucémie vraie (*obs.* 2, 3), soit d'une lymphadénie sub-leucémique (*obs.* 1), soit enfin d'une leucémie pure (*obs.* 4).

Tous ces sujets étaient d'un âge mûr, entre 50 et 65 ans, et chez eux, la vaccination fut pratiquée à l'hôpital par mesure de prophylaxie. Il est probable qu'il s'agissait dans tous les cas d'une revaccination quoique les observations n'en fassent point mention, étant donné les obligations de la loi française en matière de vaccination variolique.

Tous ces malades étaient atteints depuis plus ou moins longtemps (de quelques mois à 5 ans) de différents symptômes qui traduisaient l'atteinte de leur système lymphoïde.

Dans la plupart des cas, ils étaient amenés à consulter pour des adénopathies multiples accompagnées de signes généraux : amaigrissement, asthénie, pâleur, état sub-fébrile. L'examen clinique montrait la multiplicité des adénopathies, l'existence d'une splénomégalie plus ou moins marquée. L'examen hématologique confirmait la nature leucémique ou sub-leucémique de l'affection.

Il est à noter que dans tous les cas rapportés, il s'agissait de *leucémie* ou de *sub-leucémie lymphoïde*.

DÉBUT

Dans tous les cas, ce sont des accidents locaux qui ont été la première manifestation.

Dans les jours qui ont suivi la vaccination, on constatait une forte réaction autour de la pustule d'inoculation : rougeur, œdème inflammatoire ou rosé, dur, plus ou moins douloureux.

Les vésico-pustules toujours volumineuses ont tendance à confluer.

Rapidement, on notait une augmentation de volume des ganglions axillaires correspondants, qui prenaient dans la plupart des cas un caractère inflammatoire qu'ils n'avaient pas auparavant.

Le volume et la confluence des pustules augmentaient les jours suivants pour arriver à constituer dans la majorité des cas un placard rapidement croûteux du diamètre d'une pièce de 5 francs au moins. Au niveau du placard se constituait bientôt une escarre, qui s'éliminait peu à peu pour laisser à sa place une plaie plus ou moins bourgeonnante.

PÉRIODE D'ÉTAT

La limite en est peu précise ; peu à peu, en même temps qu'évoluaient les signes locaux, dont nous venons de parler, on constatait :

- 1) des modifications des ganglions ;
- 2) une aggravation de tous les signes généraux ;
- 3) des modifications de la formule sanguine.

1) *Modifications des ganglions.* -- Tous les ganglions atteints montraient à l'examen une augmentation de volume toujours notable et aussi bien pour l'adénopathie satellite de la région vaccinée, que pour les ganglions à distance. C'est ainsi que dans l'observation de MM. Teissier, Garnier, on vit s'extérioriser cliniquement l'augmentation de volume des ganglions médiastinaux par l'augmentation de la dyspnée, l'apparition d'un cornage expiratoire. La splénomégalie elle-même subissait une recrudescence plus ou moins notable suivant les observations, arrivant soit à être palpable, soit à atteindre une longueur de 20 cm. par exemple.

2) *Aggravation des signes généraux.* - L'asthénie qui existait déjà plus ou moins intense, va augmenter progressivement après la vaccination, traduisant l'altération importante de l'état général.

En même temps, l'anorexie fait son apparition. En nous reportant aux observations, nous voyons que le sujet de l'obs. 1, dont l'appétit était vif, accuse une anorexie complète 1 mois après le début de sa maladie. Cette anorexie peut être complète, comme dans l'obs. 3, où le malade à la fin refuse toute nourriture.

La température s'installe de deux façons, ou bien progressivement, après que le début a été marqué par les phénomènes locaux, comme dans l'obs. 1, ou bien dès le lendemain après la scarification vaccinale, comme dans les autres observations. Elle atteint d'emblée 38° ou 39° et tout en oscillant se maintient dans ces limites.

La réaction thermique est parfois beaucoup plus sévère, car elle peut s'élever à 40° (obs. 2). Les rémissions matinales en général sont assez nettes. A ces si-

gnes s'ajoutent un amaigrissement progressif, une pâleur qui va en s'accroissant. L'anémie est parfois très marquée, elle marche de pair avec les symptômes précédents, en contribuant de son côté à augmenter la dyspnée, existante déjà souvent avant, à la suite de l'hypertrophie des ganglions médiastinaux. En somme chez ce patient qui supportait plus ou moins bien jusqu'ici son affection, nous voyons apparaître ou augmenter tous les signes généraux qui vont traduire l'aggravation et parfois la cachexie.

3) *Modifications de la formule sanguine.* — Les examens répétés du sang ont mis en évidence des modifications manifestes de la formule sanguine. Ces modifications accompagnant l'atteinte de l'état général, traduisent par excellence l'aggravation de l'affection.

Dans l'observation princeps de MM. Teissier et Garnier, la numération globulaire a été faite pendant toute l'évolution de la maladie. L'examen microscopique du sang a été fait d'autre part à l'entrée du malade avant la vaccination. Par contre, dans les autres observations (2 et 3), nous avons uniquement le résultat d'un examen du sang à l'entrée du malade à l'hôpital, en conséquence, nous ne pouvons malheureusement faire aucune étude comparative entre les formules sanguines des sujets dans les différents stades de l'évolution de leur maladie.

La formule leucocytaire (obs. 1) à l'entrée du malade à l'hôpital, avant toute vaccination, est la suivante :

Polynucléaires neutrophiles....	35	} 36 %
Eosinophiles	1	

Lymphocytes	29	} 64 %
Moyens mono	30	
Grands mono	5	

On note 3.000.000 globules rouges et 20.000 globules blancs.

Nous voyons donc que la formule correspond à une lymphadénie sub-leucémique.

Le type sanguin ici se rapproche beaucoup de celui du malade de l'obs. 3, chez lequel on note : 5.530.000 globules rouges, 11.700 globules blancs.

La proportion des leucocytes :

Lymphocytes	75 %
Moyens mono	13
Grands mono	5
Polynucléaires neutres	2
Eosinophiles	3
Formes de transition.....	2

Le type sanguin de ces deux cas est celui d'une leucémie légère de type lymphoïde, car la leucocytose est modérée, elle ne dépasse pas 20.000 globules, mais surtout cette prédominance importante des lymphocytes 60-80 %.

La formule sanguine du malade de l'obs. 2 diffère des deux précédentes.

Globules rouges : 1.270.000.

Globules blancs : 580.000.

Donc anémie très prononcée avec leucytose énorme.

Le rapport $\frac{\text{leucocytes}}{\text{hématies}}$ est ici très élevé. La formule sanguine est la suivante :

Mono	99,9 %
Poly.	0,1

Les monos se décomposent en :

Grands mono	12 %
Moyens mono	50
Petits	37,9

Il s'agit donc ici d'une leucémie lymphoïde.

L'examen suivant du sang effectué chez le malade de l'obs. 1, quelque 3 semaines après la vaccination, à la fin de l'évolution des phénomènes locaux, a montré une formule sanguine dont voici les principales données.

La quantité absolue des globules blancs et rouges n'a pas subi des changements notables.

Globules rouges : 2.520.000.

Globules blancs : 19.000.

Donc diminution de 500.000 environ des globules rouges par millimètre cube. Globules blancs presque sans changement.

La formule leucocytaire est plus intéressante à étudier.

Eosinophiles	6	} 15 %
Polynucléaires	9	
Lymphocytes	71	} 85 %
Moyens mono	8	
Grands mono	6	

donc mononucléose en augmentation sur la précédente de 21 % ; polynucléaire en régression sur le nombre antérieur du même chiffre. Ces pourcentages traduisent déjà une aggravation notable de la forme sub-leucémique de la maladie, qui se transforme peu à peu en leucémie aiguë.

L'examen suivant effectué en pleine atteinte de l'état général, pratiqué 2 semaines après la numération précédente, montre deux faits :

1) Une diminution toujours constante du nombre des globules rouges, 2.400.000 au lieu de 2.520.000 avant ;

2) Une augmentation brusque du nombre des globules blancs, 74.000 au lieu de 19.000, donc augmentation de 55.000 éléments en 13 jours.

La formule leucocytaire elle-même reste sans changement sur la précédente.

Polynucléaires	18	} 19 %
Eosinophiles	1	
Lymphocytes	67	} 81 %
Moyens mono	12	
Grands mono	2	

Si, à l'examen pratiqué 3 jours plus tard, on constate une diminution du taux des globules blancs, 52,000 au lieu de 74.000, et qualitativement une diminution de la prépondérance des éléments mononucléaires, 66 % au lieu de 81 %, néanmoins la baisse du taux des globules rouges continue, 2.000.000 d'éléments au lieu de 2.400.000.

Le dernier examen pratiqué à la veille du décès du malade, 1 semaine à peine après celui cité plus haut,

nous montre une ascension brusque de la quantité des globules blancs, 92.600 et la formule est la suivante :

Polynucléaires	15 %
Eosinophiles	1 p. 200
Lymphocytes	80
Moyens mono	4
Grands mono	1

85 %.

Formule montrant la prépondérance notable des éléments mononucléaires.

En résumé, de ces différentes formules, nous voyons que, à l'exception d'une courte période où il y avait régression du nombre des leucocytes et amélioration du taux des polynucléaires de la formule, il y a une leucocytose progressive se portant surtout sur le taux des éléments mononucléaires, principalement les lymphocytes, en même temps que chute continue du nombre des globules rouges.

ÉVOLUTION

Elle fut fatale dans 3 cas sur 4.

Quelle fut la durée totale de ces accidents ?

Si nous nous reportons aux observations, nous voyons que dans l'obs. 1, en prenant comme date de début les quelques jours qui ont suivi la vaccination, la maladie a une durée d'une cinquantaine de jours. Dans les obs. 2, 4, elle a une durée de 29, 12 jours, et dans le troisième cas, l'unique cas où le sujet ait survécu, pas de limites fixes. Marquons seulement que l'individu a été longtemps malade après la sortie de l'hôpital.

Insistons sur le fait suivant de l'évolution : une semaine à dix jours après la vaccination, l'escarre se détache, la plaie tend à se cicatriser, l'œdème du bras rétrocede, et c'est à ce moment que survient l'aggravation de l'état général à l'époque où les phénomènes locaux ont terminé leur évolution. Ces différents facteurs, fièvre, asthénie, anémie et anorexie se combinent pour amener une cachexie progressive qui emporte le malade dans les délais ci-dessus. Remarquons seulement que l'évolution est d'autant plus rapide, que le malade accuse une leucémie plus prononcée, comme dans les obs. 2 et 3.

PRONOSTIC

Sur les 4 cas publiés dans les observations et que nous rapporterons à la suite, il y a eu 3 cas mortels, donc pronostic très grave.

Il semble vraiment que la vaccine vienne donner un véritable coup de fouet à la lymphadénie ou à la leucémie et en précipite l'évolution. La mort survient entre la deuxième et septième semaine après la vaccination. Dans l'unique cas (*obs.* 4) où la terminaison n'ait pas été fatale, il n'y avait que lymphadénie simple, néanmoins une aggravation marquée de l'état de la malade est à noter.

OBSERVATIONS

Obs. I. — Evolution mortelle d'une lymphadénie sub-leucémique à la suite de vaccination jennérienne (par MM. Pierre Teissier et Georges Garnier, comptes rendus du Congrès français de Médec., Liège 1930).

Le 25 janvier 1926, H. B., 65 ans, vendeur de journaux, est envoyé par le service du professeur Jeanselme, à l'hôpital Claude-Bernard, pour un érysipèle de la face ayant débuté deux jours avant au niveau de l'oreille droite. A son entrée, on constate un placard érysipélateux typique avec rougeur, gonflement, bourrelet ; placard étendu à toute la moitié droite de la face et du cuir chevelu. Pas de signes généraux, la température est à 37°, le pouls est à 84. Les urines ne contiennent ni sucre, ni albumine. Antécédents. L'interrogatoire nous apprend qu'il n'y a rien d'important à noter dans le passé pathologique du malade jusqu'en 1920. A cette époque il constate l'apparition d'une tuméfaction dans l'aisselle gauche elle augmente de volume, se développant progressivement, sans douleur. Il en apparaît presque en même temps de semblables, dans l'aisselle droite, aux aines, et de chaque côté du cou. Ce n'est que depuis deux ans seulement que le malade a vu son ventre grossir et qu'il a présenté quelques accès d'essoufflement avec oedèmes des jambes. Le 26 janvier 1926, à l'examen complet du malade, en dehors de la plaque d'érysipèle qui reste sensiblement stationnaire, on est frappé surtout : 1° par les volumineux paquets ganglionnaires ; 2° par le volume de l'abdomen. 1° Ganglions. En effet, tous les groupes ganglionnaires sont hypertrophiés. Au niveau du cou, tout le long du sterno-cléïdomastoïdien, ainsi que dans chaque creux sus-claviculaire, on remarque des ganglions de la taille d'une amande environ. Dans l'aisselle, on constate l'existence de deux très gros ganglions du volume d'une orange environ et de plusieurs autres de taille plus petite. Il y a des adhérences qui réunissent par endroit l'ensemble des ganglions qui forment ainsi une masse mobile sur les plans profonds, non adhérente

à la peau, rénitente au palper et non douloureuse ni spontanément, ni à la palpation. Les caractères généraux : mobilité, rénitence, indolence se retrouvent au niveau de tous les ganglions hypertrophiés. Dans l'aisselle droite, il existe plusieurs ganglions du volume d'une grosse amande, agglomérés en une masse très mobile. Aines. Dans chaque région inguinale il existe également des adénopathies notables, débordant dans le triangle de Scarpa : trois ou quatre ganglions de volume moins considérable cependant que ceux de l'aisselle. 2° L'abdomen est nettement augmenté de volume ; il est globuleux tendu. On remarque quelques varicosités sous-cutanées. A la percussion on s'aperçoit que l'abdomen est météorisé. On constate qu'il y a des zones où la sonorité est moins tympanique, et où, à la palpation, on perçoit dans la profondeur un empâtement difficile à apprécier étant donné la tension de la paroi abdominale. Le foie déborde le rebord costal de deux travers de doigt environ, et n'est pas douloureux. La rate est notablement hypertrophiée, on ne la sent pas dans l'hypocondre gauche, mais sa matité semble avoir près de 20 cm. dans son grand diamètre (on est gêné dans cette appréciation par le tympanisme abdominal).

L'auscultation des poumons révèle l'existence de nombreux râles humides aux bases, avec une respiration emphysémateuse. Expectoration muqueuse depuis un mois. Le cœur. On remarque un peu en dedans de la pointe, un souffle systolique, léger, ne se propageant pas, qui semble anorganique. Le pouls est assez bien frappé. La tension artérielle est de 13-6,5 au Pachon. Les urines (1.500 gr. par 24 heures) ne contiennent ni sucre ni albumine. Système nerveux. Tous les réflexes tendineux et cutanés sont normaux. Les pupilles sont égales et réagissent à la lumière et à l'accommodation. Le 29 janvier, un premier examen de sang est pratiqué et montre l'existence de 3.000.000 globules rouges et 20.000 globules blancs. La formule leucocytaire est la suivante :

Polynucléaires neutrophiles	35	} 36 %
Eosinophiles	1	
Lymphocytes	29	} 64 %
Moyens mono	30	
Grands mono	5	

Cet examen confirme celui qui avait été fait à Saint-Louis dans

le service du professeur Jeanselme, et permet de poser le diagnostic de lymphadénie sub-leucémique affirmée encore par la biopsie d'un ganglion inguinal (voir plus loin).

L'érysipèle de la face est en voie de disparition, la température est normale. Il est à noter qu'étant donné l'épidémie de variole, le malade, comme tous les entrants, a subi à son arrivée la vaccination jennérienne. Le 10 février 1926, on remarque dans la région deltoïdienne gauche, au niveau de la vaccination, une forte réaction caractérisée par un placard rouge infiltré, cartonné sur lequel on voit de nombreuses vésico-pustules confluentes.

Les ganglions de l'aisselle correspondante ont augmenté notablement de volume. Dans les jours qui suivent on voit les pustules vaccinales se réunir pour former un placard ulcéro-croûteux d'un diamètre plus grand que celui d'une pièce de 5 francs. Tout autour, sur une zone, rouge enflammée, on voit des vésicules isolées. La température est autour de 38° le soir. Le 16 février, il se forme à ce niveau un placard escarrotique noirâtre, de 7 à 8 centimètres de diamètre, qui se sépare de la peau saine par un sillon circulaire d'élimination. Le 20 février, on note une rougeur érysipélateuse de tout le bras gauche, partant du placard vaccinal et gagnant le poignet. Tout le bras est rouge, oedématisé et douloureux. L'état général est peu modifié ; la température est redevenue normale. Le malade accuse de la dyspnée. A l'auscultation, on constate d'assez nombreux râles sous crépitants des bases avec expiration difficile et prolongée. Les ganglions sont dans le même état que lors du premier examen. La rate est toujours très volumineuse, mais l'appréciation de la limite intérieure de sa matité est rendue difficile du fait du tympanisme abdominal. Le 25 février, l'examen du sang montre : globules rouges, 2.520.000 ; globules blancs, 19.000. Formule leucocytaire :

Polynucléaires	9	} 15 %
Eosinophiles	6	
Lymphocytes	71	} 85 %
Moyens mono	8	
Grands mono	6	

Dans les jours qui suivent, la rougeur érysipélateuse du bras gauche est disparue presque complètement. Au niveau du vaccin, la croûte centrale escarrotique est tombée, laissant à vif le

derme sous-jacent, qui suppure encore légèrement. L'état général du malade est stationnaire ; cependant sa dyspnée a augmenté notablement, il existe maintenant du tirage et un peu de cornage expiratoire.

A l'auscultation, on constate une respiration soufflante, à gauche dans toute la hauteur du poumon ; un souffle bronchique intense s'entend à droite dans la moitié supérieure du poumon. Aux deux bases, nombreux râles de congestion. Il existe une expectoration muco-purulente. Tous ces signes traduisent une augmentation de volume des ganglions médiastinaux, dont on ne peut faire la preuve radiologique, l'hôpital Claude-Bernard n'ayant pas d'installation de radioscopie. Le 2 mars 1926, le pouls du malade est accéléré battant à 110, alors que sa température est à 37° ; il existe de l'arythmie extra-systolique.

Le 3 mars, on remarque, du volumineux paquet ganglionnaire de l'aisselle droite, un aspect inflammatoire de la peau, avec empâtement péri-ganglionnaire douloureux. Dans les jours suivant, la température du malade s'élève et oscille autour de 38°. Le 8 mars, on pratique un nouvel examen du sang qui montre un changement notable dans le nombre des globules blancs, ceux-ci atteignent le chiffre de 74.000. Les globules rouges sont à 2.400.000.

La formule leucocytaire est la suivante :

Polynucléaires	18	} 19 %
Eosinophiles	1	
Lymphocytes	67	} 81 %
Moyens mono	12	
Grands mono	2	

La température atteint, le soir, près de 39°, et le lendemain, on remarque l'existence d'un placard érysipélateux qui, parti de la région axillaire droite, gagne une grande partie de la face antérieure du thorax. Ce placard est très douloureux et empêche le malade de dormir. D'autre part, sa dyspnée est toujours très marquée. Le malade est un peu abattu, son appétit qui était resté très vif jusqu'alors, a disparu.

Dans les jours qui suivent, le placard d'érysipèle s'étend en cuirasse sur toute la face antérieure du thorax et gagne l'abdomen. La plaie vaccinale est maintenant en voie de cictrisation.

Le 11 mars 1926, on pratique à nouveau l'examen du sang qui révèle une diminution du taux des globules blancs : globules blancs, 52.000 ; globules rouges, 2.000.000.

La formule leucocytaire est également modifiée ; la prépondérance des éléments mononucléés est diminuée :

Polynucléaires neutres	33	} 34 %
Eosinophiles	1	
Lymphocytes	51	} 66 %
Moyens mono	9	
Grands mono	6	

La masse ganglionnaire de l'aisselle droite étant très tendue, chaude, douloureuse, est incisée et donne issue à une quantité modérée de pus séreux, contenant d'assez nombreuses chaînettes de streptocoques. La température du malade oscille irrégulièrement entre 38° et 39°, sa diurèse diminue ; son pouls reste rapide, si dyspnée vive. Les membres inférieurs s'œdématisent. Le 16 mars, on constate sur le placard d'érysipèle, au niveau de la région épigastrique, trois ulcérations irrégulières, allongées transversalement, et ayant un aspect gangréneux. Le lendemain, on pratique un dernier examen de sang qui montre l'existence de 92,600 globules blancs par millimètre cube, et la formule leucocytaire suivante :

Polynucléaires neutro	15 %
Eosinophile	1 p. 200
Lymphocytes	80
Moyens mono	4
Grands mono	1

}

85 %

Le malade meurt dans la nuit du 17 au 18 mars.

Autopsie le 19 mars 1926.

1° A l'ouverture du thorax, on constate que le poumon droit est adhérent dans sa totalité à la paroi costale, surtout au sommet. L'examen du poumon gauche montre à la base un foyer congestif avec un peu de splénisation, pas de pus à la coupe.

Sur les deux poumons, emphysème considérable. Il existe de nombreux ganglions médiastinaux hypertrophiés. Cœur : rien de spécial à signaler.

2° Abdomen : on trouve une énorme masse de ganglions mé-

sentériques, de taille variable, les uns de la grosseur d'un haricot, d'autres atteignant le volume d'une mandarine.

Pas d'ascite. Foie : pèse 2 kg. 725, paraît normal à la coupe. Rate : pèse 690 gr. Elle a 22 cm. dans son grand diamètre. A la coupe, les corpuscules de Malpighi hyperplasiés tranchent par leur aspect grisâtre sur le fond rouge sombre de la pulpe.

Reins : semblent normaux. Il existe un calcul jaunâtre dans le bassinnet droit.

Anatomie pathologique. — Nous avons vu qu'un ganglion avait été prélevé avant la mort et avait déjà permis d'affirmer le diagnostic. Au cours de l'autopsie, nous avons prélevé également des ganglions, la rate, un fragment de foie et de rein. Voici le résultat de ces divers examens : 1° Ganglion enlevé pour la biopsie. Au faible grossissement, on constate que la lésion dominante est l'hyperplasie du tissu lymphoïde. Le sinus sous-capsulaire est complètement rempli d'éléments lymphocytaires. La zone corticale externe se confond sensiblement avec la zone centrale ; les follicules ne sont plus reconnaissables du fait de leur diffusion. Au fort grossissement : on voit que la nappe adénoïdienne est constituée par des lymphocytes jeunes pour la plupart (noyaux clairs) présentant souvent un nucléol volumineux ; on trouve également des lymphocytes typiques. Il n'y a pas de monstruosité cellulaires ; peu de caryokinèses. La trame réticulaire elle-même participe à l'hyperplasie et se dessine sous forme de tractus assez épais qui dissocient les cellules lymphatiques. Il n'y a pas d'éléments polynucléés, pas de mastzellen, pas d'éosinophiles. En résumé, il existe une nappe adénoïdienne continue occupant la zone corticale comme la zone médullaire. Ces mêmes lésions furent constatées sur les ganglions prélevés au cours de l'autopsie.

2° Rate. Là encore, on constate des lésions d'hyperplasie diffuse, réalisant le type de la rate lymphoïde, avec présence de nombreux lymphocytes qui diffusent d'ailleurs dans toute la pulpe splénique et particulièrement dans les cordons de Billroth. Les lymphocytes sont à noyau foncé ou à centre clair.

3° Rein. Il existe au niveau du rein une infiltration lymphocytaire péri-glomérulaire et périvasculaire.

4° Foie. On note dans cet organe un début de transformation lymphoïde prédominant autour des espaces portes. En plus de cet îlot, on constate une infiltration diffuse entre les travées hépatiques, dissociant même les cellules.

Obs. II. — Accidents graves de la vaccination jennérienne au cours de certaines lymphadénies (par MM. Félix Ramond, Ch. Jacquelin et Borrien, *Bull. de la Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 13 janvier 1922).

G..., quarante-neuf ans, cultivateur, salle Lorrain, n° 7, entré le 6 novembre 1920, mort le 26 décembre 1920.

La lymphadénie débute en mai 1920. A l'entrée, on note l'existence de ganglions plus ou moins gros, de volume d'une noisette à celui d'un œuf de poule, au cou, dans les régions axillaires et inguinales, adénopathie médiastinale contrôlée sous l'écran radioscopique. Les ganglions accessibles sont peu mobiles et non douloureux. La rate hypertrophiée mesure 21 centimètres de long sur 11 centimètres de large. Le foie ne déborde que d'un travers de doigt les fausses côtes. Au 10 novembre, l'examen du sang donne : globules rouges, 1.270.000 ; globules blancs, 580.000.

Les globules blancs sont ainsi composés :

Mono	99,9 %
Poly	0,1

Les monos se décomposent en :

Grands mono	12 %
Moyens	50
Petits	37,9

Pas de mycloeytes ni d'hématites nucléées. Donc lymphadénie chronique compliquée de leucémie lymphoïde pure, sans réaction médullaire.

Etat général assez bon : pas de température.

Sous l'influence de benzol et de deux séances de radiothérapie, amélioration de l'état général (reprise du poids) et de l'état local ; rate en régression de 5 centimètres, ganglions diminués de volume et chute à 50.000 des globules blancs. Le 27 novembre, à la partie supérieure du bras gauche, on procède à une scarification vaccinale. Le lendemain, 38°3 et début d'empâtement local. Le 29 novembre, tout le bras est blanc rosé, œdématisé et dur, mais peu douloureux. Tout autour des vaccins liseré rose vif. Les ganglions axillaires sont plus hypertrophiés. Le 3 décembre, 40°3 ; escarre du diamètre d'une pièce de 5 francs, bordée d'une aérole rouge inflammatoire. L'œdème est douloureux.

Le 10 décembre, les escarres tombent ; le tissu sous-jacent

bourgeonnant se cicatrise rapidement, grâce à des pansements au sérum animal ; l'œdème disparaît complètement le 14 décembre et cependant la fièvre persiste entre 39° et 40°, le malade se cachectise profondément, puis succombe le 26 décembre.

L'autopsie n'a pas pu être faite par suite d'opposition.

OBS. III. — Par MM. Félix Ramond, Ch. Jacquelin et Borrien, *Bull. de la Soc. des Hôp. de Paris*, 13 janvier 1922.

D..., soixante-six ans, journalier, salle Lorrain, n° 10.

Entré le 5 septembre 1921, mort le 25 octobre 1921..

Début des adénopathies il y a deux ans ; état stationnaire jusqu'en juillet 1921, époque à laquelle il maigrit de 1 à 2 kilos et perd ses forces.

A son entrée, le malade est pâle, légèrement fébrile (37° à 38°); ganglions multiples, du volume d'une noisette, en moyenne, dans toutes les régions ganglionnaires. Rate débordant le rebord costal d'un travers de doigt. Analyse microscopique du sang : globules rouges, 5.530.000 ; globules blancs, 11.700.

La proportion des leucocytes est la suivante :

Lymphocytes	75 %
Moyens mono	13
Grands mono	5
Polynucléaires neutrophiles	2
Eosinophiles	3
Formes de transition	2

Donc formule de leucémie légère, du type lymphoïde.

Radiothérapie, qui amène la régression partielle des paquets ganglionnaires, et une amélioration progressive de l'état général, sans modifications sanguines. La température n'est plus continue, mais intermittente, chaque séance de radiothérapie amenant une élévation à 38°5 de vingt-quatre heures de durée avec régression à 37°.

Le 12 octobre, un peu plus d'un mois après son entrée, vaccination jennérienne au bras gauche. Le lendemain reprise de la température, qui devient continue les jours suivants, et se maintient entre 38° et 39°. Œdème rosé, indolore de tout le bras, sans reprise ganglionnaire, comme dans le cas précédent. Escarres au quatrième jour. Le 17 octobre, l'œdème diminue; le 19, les escarres se détachent, la plaie tend à se cicatriser. Mais l'état

général s'aggrave rapidement, le malade refuse toute nourriture, les urines deviennent rares, après une poussée à 2 litres 1/2 en quarante-huit heures ; le pouls se précipite ; la température tombe à 37° la veille de la mort, qui survient par épuisement progressif, le 24 octobre, douze jours après la vaccination.

OBS. IV. — Par MM. Félix Ramond, Ch. Jacquelain et Borrien, *Bull. de la Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 13 janvier 1922.

Mme D..., employée des postes, quarante-neuf ans, entre le 5 octobre 1921, salle Damaschino, n° 13, et en sort le 24 du même mois.

Début en janvier 1921, par de l'amaigrissement et de l'asthénie ; apparition à cette époque de petits ganglions rétro-auriculaires ; envahissement, le mois suivant, du cou et des aisselles ; puis, en avril, de la région inguinale ; en septembre, tuméfaction des deux amygdales. Température à peu près continue, à 38° en moyenne ; amaigrissement. A son entrée, masses ganglionnaires de volume d'une noix ou d'une pomme, légèrement sensibles ; rate débordant le rebord costal de deux travers de doigt, douloureuse, amygdales volumineuses non ulcérées. La formule sanguine est normale. Donc lymphadénie pure sans leucémie. Vaccination le 20 octobre ; réaction locale intense, avec tendances aux escarres. La malade signe son bulletin de sortie. Aux dernières nouvelles, elle avait survécu, mais se trouvait dans un état de faiblesse intense.

OBS. V. — Généralisation cutanée d'un sarcome lymphoblastique après une vaccination jennérienne (par MM. Emile Sergen, R. Turpin et Henri Durand, *Bull. de la Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 18 mai 1922).

Résumé. — Le malade, Edmond M..., âgé de 50 ans, était depuis 3 mois hospitalisé (le 23 septembre 1927) à la Charité pour une lympho-sarcomatose, très nette cliniquement confirmée par une biopsie. L'allure de la maladie était chronique et le malade était relativement en bon état général, lorsqu'une vaccination jennérienne, effectuée le 2 janvier 1928, par application des règlements administratifs, vint brutalement en modifier le cours.

L'examen du sang effectué aussitôt après l'entrée du malade dans le service a montré : globules rouges, 4.200.000 ; globules blancs, 9.000, avec une formule leucocytaire normale, dont les caractères cliniques permettent d'éliminer la leucémie.

La vaccination déclancha une aggravation brusque des symptômes généraux et une effervescence cutanée de nodules néophatiques.

Localement, chacune des trois scarifications était le siège d'une tuméfaction de 1 cm. 1/2 de diamètre environ, reposant sur une base œdématiée, rouge chaude.

La température a atteint en trois jours 38° pour osciller ensuite dans ces chiffres.

Le 17 janvier, généralisation cutanée du sarcome, débutant, au voisinage des nodules vaccinaux. La biopsie a démontré la nature sarcomateuse des noduels vaccinaux. Le malade se cachectise de plus en plus, asthénie notable.

Le taux des globules rouges tombe à 3.000.000, hépato-splénomégalie. Le malade succombe le 5 février, cinq semaines après la vaccination.

PATHOGÉNIE

La brusquerie et la soudaineté de l'aggravation de l'état général à la suite de la vaccination jennérienne, l'aspect spécial, toujours le même, de l'inoculation vaccinale, et surtout la transformation de l'état leucémique ou lymphadénique simple en leucémie grave élimine l'hypothèse d'une simple coïncidence.

Il est donc hors de doute que c'est bien la vaccination qui entraîne une aggravation manifeste le plus souvent mortelle chez ces malades. Comment expliquer cette aggravation et les modifications survenant dans l'évolution ?

Deux thèses principales sont à retenir à notre avis.

I. Il s'agirait d'une complication due au vaccin lui-même, ce serait une maladie vaccinale s'ajoutant à l'infection antérieure.

II. Cette aggravation brusque est due à un autre germe, dont la virulence est exaltée par la vaccination, un germe ou virus encore inconnu.

I. — *Accidents imputés à une vaccine généralisée*

On pourrait supposer que cette transformation grave est due au virus du vaccin jennérien lui-même.

Depuis longtemps, on sait qu'à la suite de la vaccination, on peut observer des changements dans la for-

mule sanguine, tout comme dans la vaccine généralisée et dans la variole.

Il est intéressant à ce propos de rappeler les travaux de MM. Roger et Weil et de MM. Courmont et Montagard sur la mononucléose de la formule sanguine dans la variole. De même ceux de M. Hoffmann. Ces travaux concordent et on peut les résumer brièvement. Dans la variole on assiste à des changements de la formule des globules blancs. Le quatrième jour de la maladie une forte lymphocytose s'ensuit avec éosinophilie relative. Citons encore la présence assez constante des myélocytes et ce dernier fait a été donné par les auteurs allemands comme un élément diagnostique de l'infection variolique. Mais il ne peut être question ici d'une loi générale, car M. Roger a bien démontré que les myélocytes pouvaient apparaître dans la circulation sanguine au cours d'autres maladies.

Si nous avons énuméré ces modifications sanguines dans la variole, c'est pour passer ensuite aux faits beaucoup plus intéressants : modifications de la formule sanguine dans la vaccine généralisée et la vaccination antivariolique. Les mêmes auteurs français cités auparavant, se sont occupés également de cette question.

Pour MM. Roger et Weil, dans la vaccine généralisée, on observe une leucocytose modifiée, qui est une mononucléose, analogue à celle qu'on observe chez les animaux à la suite d'inoculation de virus variolique ; mononucléose avec myélocytes et globules rouges nucléés.

MM. Enriquez et Sicard, qui ont étudié les modifications de la formule sanguine au cours de l'éruption vaccinale chez des enfants vaccinés pour la première fois, ont observé : une certaine leucocytose assez marquée

au cours de l'éruption vaccinale, portant sur les mononucléaires surtout moyens et petits, 70 mono pour 30 poly. Cette leucocytose apparaît le cinquième jour de la vaccination avec la vésico-pustule, présente une courbe maxima au moment de la pustulisation avec retour à la normale vers le quinzième jour.

Chez les adultes revaccinés, on observe parfois une leucocytose polynucléaire, mais dans la majorité des cas il n'y a pas de modifications hématologiques.

MM. Courmont et Montagard, en 1901, dans le *Journal de physiologie et pathologie générale*, ont constaté ces modifications que nous avons rapportées tout à l'heure.

Plus récemment, M. Hoffmann a observé à la Havane dans une épidémie de variole, les variations de la formule sanguine durant les réactions vaccinales. Les travaux des auteurs français ont été confirmés encore ici. M. Hoffmann a observé une leucocytose avec lymphocytose relative et éosinophilie. Mais jamais chez l'adulte une leucocytose provoquée par la vaccination n'a dépassé 12.000 éléments. Bien que chez les nourrissons, on ait observé des chiffres beaucoup plus élevés, 15-20.000 globules, ce fait a une valeur restreinte, car chez eux une leucocytose assez élevée est physiologique.

Nous pouvons citer encore les travaux de M. Shintake, en 1924 et surtout ceux de M. Kato de Los Angeles, dans le *Journal américain des maladies infantiles*.

Tous les résultats sont la répétition de faits déjà rapportés.

Résumons donc. Dans aucun cas, on n'a observé chez un adulte *sain* à la suite d'une revaccination, une réaction leucocytaire, qui pour aussi intense qu'elle soit, puisse

se comparer à celle que nous avons observée dans les faits rapportés plus haut.

Il faut avouer, qu'à la suite de certaines vaccinations : la formule sanguine, surtout grâce à une augmentation des mononucléaires non granuleux avec 40 à 50 p. 100 de lymphocytes, ressemble à la formule de nos malades.

Mais l'absence de toute éruption vaccinale et surtout l'absence presque complète d'altération de l'état général, écarte l'hypothèse d'attribuer toute cette évolution simplement à l'infection vaccinale.

II. — *L'aggravation brusque et la transformation en leucémie aiguë est due à un autre germe ou virus inconnu, dont la virulence est exaltée par la vaccination ; c'est la théorie du biotropisme.*

Le biotropisme, tel que l'a défini M. Milian, est le réveil d'un microbisme latent de l'organisme. Or, si la véritable nature de la leucémie nous échappe complètement, on a pu, dans les nombreuses conceptions théoriques qui s'attachent à la recherche de l'agent causal, distinguer actuellement deux grands courants d'opinion.

L'un d'eux, s'appuyant surtout sur les caractères cliniques de l'affection, est porté à la faire entrer dans le domaine des maladies infectieuses. Faits appuyés par les travaux de M. Pissavy et Mlle Bernard, qui mettent en évidence les rapports de la leucémie avec la tuberculose, de même par les travaux de MM. Roger, Sicard et Léon Kindberg, là c'est la spirochètose qui est l'agent infectieux. Il faut avouer que par son évolution, la leucémie a bien l'allure d'une véritable septicémie, comme le peuvent faire supposer : la rapidité même de son évolution,

la fièvre qui l'accompagne, l'atteinte marquée de l'état général. Le biotropisme nous paraît donc pouvoir expliquer ces phénomènes, sous condition toutefois de considérer la leucémie comme une maladie infectieuse.

Dans l'essai de pathogénie qui suit les observations de MM. Ramond, Jacquelin et Borrien, les auteurs croient que c'est la vaccination qui favorise l'infection encore inconnue, facteur de lymphadénie.

Il y aurait une sorte de symbiose entre le virus de la vaccine et de la lymphadénie.

MM. Teissier et Garnier pensent pareillement que la vaccine vient de donner un véritable coup de fouet à la lymphadénie, ou à la leucémie dont elle exalte la virulence et précipite l'évolution. Ces opinions cadrent donc dans l'ensemble avec la théorie biotropique que nous proposons.

La même théorie peut expliquer la virulence du virus vaccinal sur la leucémie, mais en supposant cette fois-ci la nature néoplasique de cette maladie. Car il existe un courant d'opinion, qui se basant plutôt sur l'étude histologique, fait ressortir la parenté proche qui semble unir la leucémie à certaines néoplasies. Mais MM. C. Levaditi et S. Nicolau, dans une note communiquée à l'Académie des Sciences (13 mars 1922) avaient insisté sur le fait que « la vaccine due à un virus filtrant et invisible, offre une affinité élective pour tous les tissus dérivés de l'ectoderme et pour certains organes de provenance endodermique. » Mais le sang provient du mésoderme et l'affinité élective du virus pour les tissus dérivés du mésoderme est presque nulle. Par contre cette théorie s'applique beaucoup mieux au fait exposé par MM. Sergent et Turpin et rapporté par nous dans une

de nos observations (5). Car ici c'est du revêtement cutané qu'il s'agissait, donc d'un dérivé de l'ectoderme. La lymphosarcomatose a été aggravée et généralisée à la suite de la vaccination. L'analogie qui existe entre ce cas et les cas exposés plus haut, consiste dans l'aggravation soudaine de l'état général du malade.

Cette aggravation survient après que les phénomènes locaux se sont calmés.

On voit donc que dans tous ces cas, l'inoculation du virus vaccinal, sans effet grave chez un sujet sain, est capable de provoquer chez les leucémiques ou lymphadéniques, une véritable exaltation de la virulence de la maladie qu'on peut supposer d'origine infectieuse.

C'est pourquoi nous pensons que la théorie du biotropisme est celle qui, dans l'état actuel de la science, explique le mieux ces accidents.

TRAITEMENT ET PROPHYLAXIE

Le traitement est jusqu'à présent purement symptomatique, c'est-à-dire qu'il est illusoire. Les principaux moyens thérapeutiques employés avec une réelle efficacité dans les formes chroniques, se montrent impuissants contre la leucémie aiguë. Il n'y a donc que le traitement prophylactique qui soit important à envisager

Divers auteurs ont insisté sur la contre-indication de la vaccination anti-variolique.

Nous croyons que la plupart de ces contre-indications sont relatives, par contre l'étude des cas que nous rapportons montre que l'existence d'un état leucémique ou sub-leucémique constitue une contre-indication formelle de la vaccination jennérienne. C'est dire qu'il faudra toujours rechercher cliniquement par existence d'adénopathies multiples, d'une spléno-mégalie, la possibilité d'un état leucémique, qu'on confirmera dans les cas douteux par l'étude de la formule sanguine. C'est là une complication en temps d'épidémie où les revaccinations se font en grand nombre mais la gravité des accidents suffit à justifier ces mesures.

CONCLUSIONS

1. — Les accidents observés au cours de la vaccination variolique des sub-leucémiques ou des leucémiques vrais sont extrêmement graves, quoique très rares.

2. — Leur apparition est caractérisée par des modifications locales, intensité de la réaction vaccinale, des modifications des ganglions (augmentation de volume), aggravation des signes généraux et des modifications importantes de la formule sanguine.

3. — L'apparition de cette aggravation ne semble pas liée à la technique de la vaccination, ni à l'intensité des réactions cutanées.

4. — On ne peut encore affirmer la nature de cette complication.

Le virus vaccinal semble ne pas en être la cause directe, mais il exalte vraisemblablement *par biotropisme* la virulence d'un autre germe encore indéterminé, qui serait lui la cause de la leucémie.

5. — L'état leucémique, ou même lymphadénique constitue donc une contre-indication rare, mais absolument formelle de la vaccination jennérienne.

Vu :

Le Président de thèse :

J. TANON.

Vu :

Le Doyen.

BALTHAZARD.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

S. CHARLETY.

BIBLIOGRAPHIE

- BERNARD (H.). — Réaction vaccinale et post-vaccinale. J. de méd. et chirur. pratique, 10 janvier 1931.
- BLUM (P.) et BOUTARIC. — Incidents et accidents de la vaccination jennérienne. Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp. de Paris, 17 octobre 1925.
- BARON (P.). — Encéphalite post-vaccinale en France. Thèse de Paris en 1929.
- COURMONT (J.). et MONTAGARD. — La leucocytose de la vaccine. Journal de physiol. et pathol. génér., 1901.
- CHAUFFARD. — Centenaire de la mort de Jenner. Bull. de l'Ac. de Méd., séance du 23 janvier 1923.
- ERLENMEYER et JALKOWSKI. — Das Blutbild bei vaccination. Deut. mediz. Wochenschr., 1914.
- ENRIQUEZ et SICARD. — Examen hémathologique vaccinal. Soc. de biologie et path. gén., 1^{er} décembre 1900.
- GERONNE (A.). — Ueber schwere vaccinerkrankungen und ihre prophylaxe. Berl. Klinisch. Wochenschr., 1910.
- GINS. — Untersuchungen ueber du variola und vaccine specifische Zellveränderungen. Ztschr. für Hyg. u. Infectiouskrank. Berlin, 1921.
- GORY (R.). — Etiologie et pathogénie des leucémies aiguës. Thèse de Paris, 1924.
- HOFFMANN. — Ueber die Blutveränderungen bei Pockenkranken. Münch. med. Wochenschr., 1923.
- HOFFMANN. — Das weisse Blutbild im anchluss an die Schutz pockenimpfung. Arch. für Schiff's. u. Tropfen Hyg., 1925.
- ISCHOK (G.). — Danger de la vaccination. Bull. et mém. de la Soc. méd. des Hôp. de Paris, 4 avril 1927.
- JITTA (J.). — Sur les accidents consécutifs à la vaccination anti-variologique. Bull. off. internat. d'Hyg. publ., 7 avril 1928.
- JUILLARD (E.). — Dangers de la vaccination jennérienne. Rev. méd. de la Suisse romane, octobre 1927.

- KATO. — Leucocytosis in vaccination. Am. J. Dis. child. Chicago 1924.
- LEREBoullet et Worms. — Réaction vaccinale spléno-mégalye chez un nourrisson. Paris médical, 1^{er} novembre 1930.
- MILLAN. — Le Biotropisme. Baillière, Paris 1929.
- NAGELI. — Pockeninfsschädigungen einst und jetzt. Corr. Blätter für Schweiz. Aerete, Basel 1915.
- RAMOND (F.), JACQUELIN et BORRIEN. — Accidents graves de la vaccination jennérienne au cours de certaines lymphadénies. Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp. de Paris, 13 janvier 1922.
- SERGEANT (E.), TURPIN et DURAND. — Généralisation cutanée d'un sarcome lymphoblastique après une vaccination jennérienne. Bull. et mém. de la Soc. méd. des Hôp. de Paris, 18 mai 1928.
- SCHINTAKE (T.). — Ueber das verhalten den leukozytern Blutbilder. und der senkungsgeschwindigkeit des roten Bultenkörper nach der vaccination. Arch. für Schiffs und Tropfen Hyg., 1924.
- TEISSIER (P.) et GARNIER (G.). — Evolution mortelle d'une lymphadénie sub-leucémique à la suite de la vaccination jennérienne. Comptes-rendus du Congrès de la Médecine française, Liège 1930.
- TEISSIER (P.). — A propos de la vaccination jennérienne. Le bull. méd. Paris, 1927.
- TEISSIER (P.). — Vaccine et variole. Bull. de l'Ac. de méd., 23 janvier 1923.
- VELASCO-PEJAREZ. — Accidentes graves provocados por la vacuna antivariolica. La Pediatría Española, Madrid 1924.
-

